

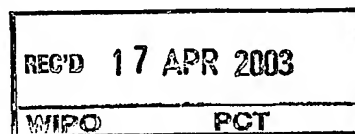


Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

14-32401
PCT/EP 03/02440
10/506937 #2
Rec'd PCT/PTO 08 SEP 2004
Office européen
des brevets
PC

PCT/EP03/2446



Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

02005511.7

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk

DEN HAAG, DEN
THE HAGUE,
LA HAYE, LE

15/11/02

BEST AVAILABLE COPY



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

**Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation**

Anmeldung Nr.:
Application no.:
Demande n°: 02005511.7

Anmeldetag:
Date of filing: 11/03/02
Date de dépôt:

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
Novartis AG
4058 Basel
SWITZERLAND

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:
Geschmacksüberdeckte feste Arzneiformen für Tiere

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:
State:
Pays:

Tag:
Date:
Date:

Aktenzeichen:
File no.
Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:
A61K9/26, A61K9/00

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten:
Contracting states designated at date of filing: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE/TR
Etats contractants désignés lors du dépôt:

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

SEE FOR ORIGINAL TITLE PAGE 1 OF THE DESCRIPTION

H-32407P1

- 1 -

Organische Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft die Bereitstellung eines Tiermedikaments in einer Applikationsform, die den Wirkstoff in stabilisierter Form enthält und, die von einem Tier bereitwillig oral aufgenommen wird. Die vorliegende Erfindung befasst sich insbesondere mit solchen Ausführungsformen, die bittere, übel schmeckende oder andere für das Tier unangenehme Wirkstoffe enthalten.

Während man an Menschen Medikamente in unterschiedlichsten Applikationsformen, wie Tabletten, Dragees, Emulsionen, Injektionslösungen, Suppositorien und dergleichen verabreichen kann, weil man mit der Disziplin und dem Genesungswunsch des menschlichen Patienten rechnen kann, stösst man bei Tieren rasch auf erhebliche praktische Probleme, weil einige Applikationsformen, wie die Anwendung von Suppositorien entweder ganz entfallen oder andere, wie z.B. die Injektion nur vom Veterinär durchgeführt werden dürfen.

Im allgemeinen besuchen Menschen nur ungern ihren Arzt. Wenn es sich nun gar um ein Haus- oder Nutztier handelt, wendet der Tierhalter viel lieber solche Behandlungsmethoden an, die er selber und ohne Veterinär durchführen kann. Zu den bevorzugten Behandlungsmethoden, die ein Tierhalter, z.B. nach Anweisung durch den Veterinär, selber durchführen kann, gehört die orale Verabreichung von Medikamenten.

Die medikamentöse Behandlung beim Menschen ist im allgemeinen unproblematisch, weil er dem Rat des Arztes folgt oder die Anweisungen auf dem Belpackzettel liest und ihnen in seinem eigenen Interesse nachkommt, und weil der Hersteller üblicherweise die Tablette, Kapsel oder das Dragee in einer mundgerechten Form bereitstellt, die auf den menschlichen Patienten zugeschnitten ist.

Sobald ein pharmazeutischer Wirkstoff einen für das Tier unangenehmen Geschmack aufweist; sei es, dass er bitter oder unangenehm schmeckt oder dem Tier einfach fremd ist, verweigert das Tier die orale Aufnahme. Dieses angeborene Verhalten ist unter den verschiedenen Tierarten unterschiedlich stark ausgeprägt und hängt im wesentlichen von deren üblichen Fressgewohnheiten ab. Leider sind nur wenige Wirkstoffe geschmacksneutral, so dass das hier diskutierte Problem fast allgegenwärtig ist.

H-32407P1

- 2 -

Für einen menschlichen Patienten kann man einen unangenehm schmeckenden Wirkstoff relativ einfach maskieren, indem man ihn z.B. mit einer geschmacksneutralen oder süssen Schicht ummantelt. Wer kennt nicht Gelatinekapseln oder Dragees mit Zucker- oder Lacküberzügen. Den menschlichen Patienten kann man einfach anweisen, das Präparat unzerkaut einzunehmen.

Beim Tier muss eine natürliche Bereitschaft vorhanden sein, ein medizinisches Präparat oral aufzunehmen. Natürlich kann man ein einzelnes Tier oder einige wenige Tiere auch Zwangsbehandeln und ihnen ein Medikament derart verabreichen, dass es vom Tier geschluckt werden muss, oder man injiziert es. Derartige Zwangsmethoden sind jedoch für grosse Tierbestände nicht akzeptabel, weil sie arbeitsintensiv sind, in jedem Einzelfall den Veterinär erfordern und schlussendlich zu hohen Kosten führen, die angesichts des herrschenden Konkurrenzkampfs nicht an den Fleisch- oder Milchkonsumenten weitergegeben werden können. Bei der Massentierhaltung sucht man daher nach einfachen und sicheren Anwendungsformen, die nach Diagnose und Indikation durch den Veterinär vom Tierhalter möglichst selbständig oder sogar vollautomatisch durchgeführt werden können, und welche die Kosten in einem verträglichen Rahmen halten.

Eine Methode, die diesen Umständen Rechnung trägt, ist die genau dosierte Verabreichung von Tierarzneimittel in Form von Tiertrockenfutter, sogenannten Futtermittelpellets oder Futtermitteltabletten, in die das Tierarzneimittel eingearbeitet ist. Der Ausdruck 'Futtermittel' beschränkt sich hierbei nicht ausschliesslich auf Substanzen, die man üblicherweise als Futter bezeichnen würde, sondern auch auf Ernährungszusatzstoffe, wie z.B. Hefe, Stärke, verschiedenen Zuckerarten, etc.

Haus- und Nutztiere, wie z.B. Schweine, aber auch Kühe, Schafe und Geflügel, werden heutzutage vielfach in Stallungen gehalten, die mit modernsten vollautomatischen Fütterungsanlagen ausgestattet sind. Hierbei wird das Futter, entsprechend Alter und Gewicht des Tieres, vollautomatisch portioniert und zu ganz bestimmten Tageszeiten und -mengen zu jedem Tier transportiert und in seinen Futtertrog entweder allein eingefüllt oder der üblichen Futterration beigemischt.

In solchen vollautomatischen Anlagen verwendet man vielfach besagte Futtermittelpellets. Dabei handelt es sich um gepresstes, hoch verdichtetes Krafttrockenfutter auf pflanzlicher und/oder tierischer Basis, welches mit Zusätzen wie Proteinen, Vitaminen und

H-32407P1

- 3 -

Mineralstoffen angereichert sein kann. Diese Futtermittelpellets sind nichts anderes als künstliche, rieselfähige, runde oder längliche Körner, Kügelchen oder je nach Herstellungsverfahren auch stäbchenartige Gebilde mit einer einheitlichen, auf Rasse und Alter der Tiere zugeschnittenen Grösse, die einen mittleren Querschnitt von einigen Millimetern bei Geflügel bis zu ca. einem Zentimeter bei ausgewachsenen Schweinen und Kühen aufweisen können. Futtermittelpellets werden von kommerziellen Futtermühlen durch Vermahlen des organischen Ausgangsmaterials, Mischen der Komponenten in gewünschter Zusammensetzung und letztendlich Verpressung zu Pellets angefertigt, in Säcke abgefüllt und beim Tierhalter angeliefert, der sie in die Verteileranlage eingefüllt und dosiert. Ein wesentlicher Vorteil dieser Pellets besteht in ihrer einfachen Handhabung, welche sich aus ihrer Einheitlichkeit, ihrer Rieselfähigkeit und Lagerstabilität ergibt. Sie lassen sich leicht vollautomatisch abfüllen, dosieren, über Förderbänder oder Rohrleitungen transportieren und an jedes Tier in genau bemessener Portion verabreichen. Pellets nehmen darüber hinaus bedeutend weniger Platz weg als Frischfutter und werden vor allem von den Tieren gerne und problemlos gefressen, sofern sie keine Komponenten enthalten, die vom Geschmacks- und Geruchssinn des Tieres als unangenehm oder abstoßend empfunden werden.

Es bietet sich daher an, diesen Pellets nicht nur Proteine und andere Vitalstoffe, wie Vitamine und Mineralien zuzusetzen, sondern im Bedarfsfall auch Tierarzneimittel. Dies wird in der Praxis bereits durchgeführt, stösst aber bei der hier diskutierten, unangenehm schmeckenden oder unangenehm riechenden Wirkstoffen auf die geschilderten Akzeptanzprobleme.

Hinzu kommen Stabilitätsprobleme bei der Herstellung von Futtermittelpellets. Bei den üblichen Produktionsverfahren für Futtermittelpellets wird trockenes organisches Ausgangsmaterial tierischer oder pflanzlicher Herkunft vermahlen, mit den erfindungsgemäss maskierten Partikeln und gegebenenfalls weiteren Zusatzstoffen, Vitaminen oder Spurenelementen, etc. innig vermischt, d.h. weitgehend homogenisiert und anschliessend mit ca. 5 bis 10 Gewichtsprozent Wasser angefeuchtet und bei erhöhten Temperaturen von ca. 80 bis 100°C, vorzugsweise 60 bis 90°C, unter Drucken von ca. 1 bis 100 kbar zu Pellets verpresst. Die Verweilzeit in der Presse beträgt ca. 5 bis 180 Sekunden, vorzugsweise 10 bis 90 Sekunden und hängt unter anderem von der Grösse der Pellets ab.

H-32407P1

- 4 -

Während viele für in der Veterinärmedizin einsetzbare Wirkstoffe in reiner Form diese Temperaturen an sich ganz gut überstehen und bei Zimmertemperatur sogar Monate und Jahre ohne messbaren Wirkstoffverlust gelagert werden können, zersetzten sich viele davon relativ rasch unter Druck und im innigen Kontakt mit tierischen oder pflanzlichen Futtermittelfasern und den vorherrschenden 80 bis 100°C. Der Kontakt mit den Fasern scheint den Zersetzungsprozess zu katalysieren. Auch wenn man die Phase des erhöhten Drucks und der erhöhten Temperatur so kurz, wie technisch möglich, hält und die fertigen Pellets unmittelbar nach dem Pressvorgang sogleich auf Zimmertemperatur herunterkühlt, geht trotzdem etwa ein Viertel bis ein Drittel des Wirkstoffs verloren. Die Zerfallsprodukte haben zwar meistens keine nachteiligen Auswirkungen auf die behandelten Tiere, aber der unvermeidbare Wirkstoffverlust führt unweigerlich zu einer beträchtlichen Kostensteigerung beim Endprodukt, weil man mengenmässig davon wesentlich mehr einsetzen muss.

Diese relative Instabilität hat ferner dazu geführt, dass eine genau Dosierung des Wirkstoffs in Form von Futtermittelpellets bisher nur für ca. 4 bis 6 Wochen nach Herstellung der Pellets gewährleistet werden konnte. Die Tierhalter waren deshalb bisher gezwungen, nur relativ frisch hergestellte Pellets einzusetzen. Sie konnten keine langfristige sinnvolle Lagerhaltung betreiben und mussten ca. alle vier bis sechs Wochen den Futtermühlen einen neuen Herstellungsauftrag erteilen, damit ihnen frisches Futter mit einem garantierten Gehalt an Antibiotika zur Verfügung gestellt wurde. Dies ist technisch zwar realisierbar, aber nur mit einem hohen Logistikaufwand und führte seither dazu, dass die Futtermühlen immer wieder Kleinaufträge durchführen mussten, die nicht unbedingt in ihr Produktionsprogramm passten, was zu unangenehmen Wartezeiten und vor allem einer zusätzlichen Verteuerung der Pellets führte.

Mit der vorliegenden Erfindung lassen sich die im Zusammenhang mit Futtermittelpellets geschilderte Probleme technisch sehr leicht umgehen.

Betrachtet man die Verabreichung von Kapseln und maskierten Dragees an Tiere, so hat sich hierbei gezeigt, dass diese Applikationsformen für die Tiermedizin ziemlich ungeeignet sind, da sie sich bei Herdentieren in der täglichen Praxis nicht ohne erheblichen Aufwand kontrolliert anwenden lassen und bei Schosstieren, wie Hunden und Katzen zu besonderen Akzeptanzproblemen führen.

H-32407P1

- 5 -

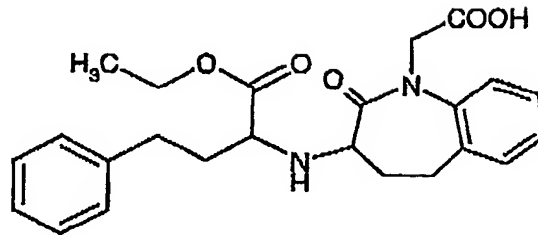
Bei Hunden beobachtet man, dass sie an fester Nahrung, wie z.B. an Knochen nagen und sonstiges Fressen entweder in Form grosser Brocken oder im Falle von nassem Fertigfutter fast unzerkaut herunterschlingen. Mischt man nun dem nassen Fertigfutter eine Tablette oder ein Dragee unter, so erzielt man sehr unterschiedliche Ergebnisse. In einigen Fällen wird die Tablette vom Hund gar nicht bemerkt und einfach heruntergeschlungen; in anderen Fällen bleibt sie angeknabbert im Futternapf liegen. Im Vergleich zu Hunden sind Katzen aber noch wesentlich heikler im Umgang mit Futter. Ihnen kann man in den seltensten Fällen eine Tablette oder ein Dragee unter das Fertigfutter mischen, ohne dass sie diese sofort bemerken und das Futter verschmähen. Obwohl auch Katzen ihr Futter nicht richtig zerkauen, zerkleinern sie es im allgemeinen mit einigen wenigen Bissen. Dadurch verletzen sie die Schutzschicht einer Tablette oder Kapsel und setzen den unangenehm schmeckenden Wirkstoff frei. Versuche den Wirkstoff direkt dem Futter beizumischen, scheitern ebenfalls, weil entweder der Grad der Verdünnung nicht ausreicht, um den unangenehmen Geschmack zu neutralisieren oder der Wirkstoff in Kontakt mit dem Futter sich zu rasch zersetzt. Aus den genannten Gründen führen auch Mischungen aus Futter, Wirkstoff und Hilfsstoffen, die bei Hunde und Katzen appetitanregend sind, bei Katzen ebenfalls nicht zum Erfolg. An sich kann man bei Hunden und Katzen appetitanregende Hilfsstoffe wie beispielsweise natürliche und künstliche Käse-, Fleisch- und Fischaromen oder aus der Lebensmittelindustrie bekannte Geschmacksverstärker einsetzen. Während sich aber die Versuchstiere glerig auf ein entsprechend appetitanregendes Placebo stürzen, d.h. auf eine Tablette, die aus Futter, Aromastoff und anderen Hilfsstoffen besteht, aber keinen Wirkstoff enthält, verschmähen die Versuchstiere dieselbe Kombination, sobald Wirksubstanz beigefügt wird. Beim Tier muss man das anstehende Problem offensichtlich technisch anders lösen.

Bei der vorliegenden Erfindung wurde Benazepril als Modellwirkstoff ausgewählt. Benazepril weist bekanntermassen einen äusserst bitteren Geschmack auf und wird Schweinen, Hunden und vor allem von Katzen nicht freiwillig oral aufgenommen. Bei Benazepril handelt es sich um die chemische Substanz $[S-(R^*,R^*)]-3-[[1-(\text{Ethoxycarbonyl})-3\text{-phenylpropyl}]\text{amino}]-2,3,4,5\text{-tetrahydro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-essigsäure}$ mit der CAS-Registernummer [86541-75-5].

H-32407P1

- 6 -

Benazepril hat folgende chemische Struktur:



Für medikamentöse Zwecke wird diese Substanz meistens in Form des Hydrochlorids eingesetzt, so auch im vorliegenden Fall. Benazepril ist aus EP-0,072,352 bekannt und wird in der Tiermedizin unter der Bezeichnung FORTEKOR® bei Herz- und Niereninsuffizienz vor allem in Form von Tabletten eingesetzt.

Es versteht sich von selbst, dass Benazepril nur eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellt und als Anwendungsbeispiel die Erfindung lediglich veranschaulichen soll. Selbstverständlich kann man jeden anderen für Tiere geeigneten Wirkstoff erfindungsgemäss verabreichen, insbesondere jedoch jene Wirkstoffe, welche die eingangs genannten geschmacklichen Nachteile aufweisen und von Tieren daher nicht freiwillig oral aufgenommen werden. Grundsätzlich kommt eine Vielfalt von einzelnen Wirkstoffen oder Mischungen von Wirkstoffen in Frage, z.B. solche gegen externe oder interne Parasiten oder Wirkstoffe gegen virale oder bakterielle Erkrankungen, Wirkstoffe gegen Verhaltensstörungen, Wirkstoffe gegen Fehlfunktionen, wie Unter- oder Überfunktionen, und dergleichen mehr. Unter externen Parasiten sollen hier Parasiten verstanden werden, die üblicherweise auf dem Tier leben, wie z.B. bissende Insekten, wie Stechmücken, Flöhe oder Läuse oder Vertreter der Ordnung Akarina, wie z.B. Milben oder Zecken. Zu den internen Parasiten gehören alle Arten von Wurmerkrankungen und die bakteriellen Erkrankungen schliessen vor allem jene Infektionen ein, die bevorzugt bestimmte Organe oder Körperteile, wie Lunge, Herz, Verdauungstrakt oder Extremitäten befallen oder sich im gesamten Organismus ausbreiten. Substanzen, die bei diesen Erkrankungen eingesetzt werden können sind z.B. Avermeotine, Milbemycine und deren Derivate, wie Ivermectin, Selamectin, Doramectin, Moxidectin, Nemadectin, Abamectin, Cydectin, Milbemycinoxim, aber auch Praziquantel, Pyrantel, Triclabendazol, und viele mehr. Geeignet sind z.B. antimikrobielle Wirkstoffe, wie verschiedene Penicilline, Tetracycline, Sulfonamide, Cephalosporine, Cephamycine, Aminoglycoside, Trimethoprim, Dimetridazole, Erythromycin, Framycetin, Fruazolidone, Thiamulin, Valnemulin,

H-32407P1

- 7 -

verschiedene Makrolide, Streptomycin und Substanzen, die gegen Protozoen wirken, wie z.B. Clopidol, Salinomycin, Monensin, Halofuginone, Narasin, robenidine, etc.

Verhaltensstörungen schliessen z.B. Trennungsängste oder Reisekrankheit bei Hunden und Katzen ein. Unter Fehl- oder Unterfunktionen sind Funktionen zu verstehen, die von der üblichen Norm abweichen, sei es durch angeborene oder erworbene Schädigungen einzelnen Organe oder Gewebe. Zu diesem Komplex gehören auch rheumatische Erkrankungen, krankhafte Veränderungen an Gelenken, Knochen oder Inneren Organen und vieles mehr.

Erfindungsgemäss einsetzbare Biozide wie z.B. die nachfolgend genannten sind den Fachleuten hinlänglich bekannten. Zu ihnen gehören Insektizide und Akarizide mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus, wie z.B. Chitinsynthesehemmer, Wachstumsregulatoren; Wirkstoffe, die wie Juvenilhormone wirken; Wirkstoffe, die als Adultizide agieren; ebenso gehören dazu Breitbandinsektizide, Breitbandakarizide. Man kann auch Nematizide gegen Wurmerkrankungen erfindungsgemäss einsetzen; aber auch die hinlänglich bekannten Anthelmintika und Insekten und/oder Acarina abwehrende Substanzen.

Nichtlimitierende Beispiele für geeignete Insektizide und Akarizide sind:

1. Abamectin
2. AC 303 630
3. Acephat
4. Acrinathrin
5. Alanycarb
6. Aldicarb
7. alpha-Cypermethrin
8. Alphamethrin
9. Amitraz
10. Avermectin B ₁
11. AZ 60541
12. Azinphos A
13. Azinphos M
14. Azinphos-methyl
15. Azocyclotin

16. <i>Bacillus subtil.</i> toxin
17. Bendiocarb
18. Benfuracarb
19. Bensultap
20. Cyfluthrin
21. Bifenthrin
22. BPMC
23. Brofenprox
24. Bromophos A
25. Bufencarb
26. Buprofezin
27. Butocarboxin
28. Butylpyridaben
29. Cadusafos
30. Carbaryl

31. Carbofuran
32. Carbophenthion
33. Cartap
34. Chloethocarb
35. Chlorethoxyfos
36. Chlorfenapyr
37. Chlorfluazuron
38. Chlormephos
39. Chlorpyrifos
40. Cis-Resmethrin
41. Clocythrin
42. Clofentezin
43. Cyanophos
44. Cycloprothrin
45. Cyfluthrin

H-32407P1

- 8 -

46. Cyhexatin
47. D 2341
48. Deltamethrin
49. Demeton M
50. Demeton S
51. Demeton-S-methyl
52. Dibutylaminothio
53. Dichlofenthion
54. Dicliphos
55. Diethion
56. Diflubenzuron
57. Dimethoat
58. Dimethylvinphos
59. Dioxathion
60. DPX-MP062
61. Edifenphos
62. Enamectin
63. Endosulfan
64. Esfenvalerat
65. Ethiofencarb
66. Ethion
67. Ethofenprox
68. Ethoprophos
69. Etrimphos
70. Fenamiphos
71. Fenazaquin
72. Fenbutatinoxid
73. Fenitrothion
74. Fenobucarb
75. Fenothiocarb
76. Fenoxycarb
77. Fenpropathrin

78. Fenpyrad
79. Fenpyroximate
80. Fenthion
81. Fenvalerate
82. Fipronil
83. Fluazinam
84. Fluazuron
85. Flucycloxuron
86. Flucythrnat
87. Flufenoxuron
88. Flufenprox
89. Fonophos
90. Formothion
91. Fosthiazat
92. Fubfenprox
93. HCH
94. Heptenophos
95. Hexaflumuron
96. Hexythiazox
97. Hydroprene
98. Imidacloprid
99. Insekten-aktive Pilze
100. Insekten-aktive Nematoden
101. Insekten-aktive Viren
102. Iprobenfos
103. Isofenphos
104. Isoprocab
105. Isoxathion
106. Ivermectin
107. Cyhalothrin
108. Lufenuron

109. Malathion
110. Mecarbarn
111. Mesulfenphos
112. Metaldehyd
113. Methamidophos
114. Methiocarb
115. Methomyl
116. Methoprene
117. Metolcarb
118. Mevinphos
119. Milbemectin
120. Moxidectin
121. Naled
122. NC 184
123. NI-25, Acetamiprid
124. Nitenpyram
125. Omethoat
126. Oxamyl
127. Oxydemethon M
128. Oxydeprofos
129. Parathion
130. Parathion-methyl
131. Permethrin
132. Phenthoat
133. Phorat
134. Phosalone
135. Phosmet
136. Phoxim
137. Pirimicarb
138. Pirimiphos A
139. Pirimiphos M
140. Promecarb

H-32407P1

- 9 -

141. Propaphos
142. Propoxur
143. Prothlofos
144. Prothoat
145. Pyrachlophos
146. Pyradaphenthion
147. Pyresmethrin
148. Pyrethrum
149. Pyridaben
150. Pyrimidifen
151. Pyriproxyfen
152. RH 5992
153. RH-2485
154. Salithion
155. Sebufos
156. Silafluofen
157. Spinosad
158. Sulfotep
159. Sulprofos
160. Tebufenozide
161. Tebufenpyrad
162. Tebupirimphos
163. Teflubenzuron
164. Tefluthrin
165. Temephos
166. Terbam
167. Terbufos
168. Tetrachlorvinphos
169. Thiafenox
170. Thiodicarb
171. Thiofanox
172. Thionazin

173. Thuringiensin
174. Tralomethrin
175. Triarthen
176. Triazamate
177. Triazophos
178. Triazuron
179. Trichlorfon
180. Triflumuron
181. Trimethacarb
182. Vamidothion
183. XMC (3,5,-Xy- lylmethylcarbamate)
184. Xylylcarb
185. YI 5301/5302
186. alpha-Cypermethrin
187. Zetamethrin

H-32407P1

- 10 -

Nichtlimitierende Beispiele für geeignete Anthelminthika werden nachfolgend genannt, wobei einige Vertreter neben der anthelminthischen auch noch eine Insektizide und akarizide Aktivität aufweisen und z.T. bereits in der oberen Liste enthalten sind:

(A1) Praziquantel = 2-Cyclohexylcarbonyl-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1- α]isoquinolin

(A2) Closantel = 3,5-Dilodo-N-[5-chlor-2-methyl-4-(α -cyano-4-chlorbenzyl)phenyl]salicylamid

(A3) Triclabendazole = 5-Chlor-6-(2,3-dichlorphenoxy)-2-methylthio-1H-benzimidazol

(A4) Levamisol = L-(-)-2,3,5,6-Tetrahydro-6-phenylimidazo[2,1b]thiazol

(A5) Mebendazole = (5-Benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl)carbaminsäuremethylester

(A6) Omphalotin = ein makrozyklisches Fermentationsprodukt des Fungus *Omphalotus olearius* beschrieben in WO 97/20857

(A7) Abamectin = Avermectin B1

(A8) Ivermectin = 22,23-Dihydroavermectin B1

(A9) Moxidectin = 5-O-Demethyl-28-deoxy-25-(1,3-dimethyl-1-butenyl)-6,28- epoxy-23-(methoxyimino)-milbemycin B

(A10) Doramectin = 25-Cyclohexyl-5-O-demethyl-25-de(1-methylpropyl)-avermectin A1a

(A11) Milbemectin = Gemisch von Milbemycin A3 and Milbemycin A4

(A12) Milbemecinoxim = 5-Oxim von Milbemectin

Die genannten Substanzen sind der Fachwelt bestens bekannt. Die meisten werden in den verschiedenen Ausgaben des Pesticide Manual, The British Crop Protection Council, London, andere in den verschiedenen Ausgaben von The Merck Index, Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, USA oder in der Patentliteratur beschrieben. Daher beschränkt sich die nachfolgende Auflistung auf einige beispielhafte Fundstellen.

- (I) 2-Methyl-2-(methylthio)propionaldehyd-O-Methylcarbamoyloxim (Aldicarb), aus The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 26;
- (II) S-(3,4-Dihydro-4-oxobenzo[d]-[1,2,3]-triazin-3-ylmethyl)O,O-dimethyl-phosphorodithioat (Azinphos-methyl), aus The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 67;
- (III) Ethyl-N-[2,3-dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yloxy-carbonyl-(methyl)aminothio]-N-isopropyl- β -alaninate (Benfuracarb), aus The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 96;

H-32407P1

- 11 -

- (IV) 2-Methylbiphenyl-3-ylmethyl-(Z)-(1*RS*)-*cis*-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-enyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat (Bifenthrin), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 118;
- (V) 2-*tert*-Butylimino-3-isopropyl-5-phenyl-1,3,5-thiadiazian-4-on (Buprofezin), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 157;
- (VI) 2,3-Dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl-methylcarbammat (Carbofuran), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 186;
- (VII) 2,3-Dihydro-2,2-dimethylbenzofuran-7-yl-(diethylaminothio)methylcarbammat (Carbosulfan), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 188;
- (VIII) *S,S'*-(2-Dimethylaminotrimethylen)-bis(thiocarbamat) (Cartap), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 193;
- (IX) 1-[3,5-Dichlor-4-(3-chlor-5-trifluormethyl-2-pyridyloxy)phenyl]-3-(2,6-difluorbenzoyl)-harnstoff (Chlorfluazuron), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 213;
- (X) *O,O*-Diethyl-*O*-3,5,6-trichlor-2-pyridyl-phosphorothioat (Chlorpyrifos), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 235;
- (XI) (*RS*)- α -Cyano-4-fluor-3-phenoxybenzyl-(1*RS*,3*RS*;1*RS*,3*RS*)-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat (Cyfluthrin), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 293;
- (XII) Gemisch von (*S*)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl-(Z)-(1*R*,3*R*)-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat und (*R*)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl-(Z)-(1*R*,3*R*)-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat (Lambda-Cyhalothrin), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 300;
- (XIII) Racemat bestehend aus (*S*)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl-(1*R*,3*R*)-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat und (*R*)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl-(1*S*,3*S*)-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat (Alpha-cypermethrin), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 308;
- (XIV) eine Mischung der Stereoisomere von (*S*)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl (1*RS*,3*RS*;-1*RS*,3*RS*)-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat (zeta-Cypermethrin),

H-32407P1

- 12 -

- aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 314;
- (XV) (S)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl-(1*R*,3*R*)-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-carboxylat (Deltamethrin), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 344;
- (XVI) (4-Chlorphenyl)-3-(2,6-difluorbenzoyl)harnstoff (Diflubenzuron), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 395;
- (XVII) (1,4,5,6,7,7-Hexachlor-8,9,10-trinorborn-5-en-2,3-ylenbismethylen)-sulfid (Endosulfan), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 459;
- (XVIII) α -Ethylthio-*o*-tolyl-methylcarbammat (Ethiofencarb), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 479;
- (XIX) *O,O*-Dimethyl-*O*-4-nitro-*m*-tolyl-phosphorothioat (Fenitrothion), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 514;
- (XX) 2-*sec*-Butylphenyl-methylcarbammat (Fenobucarb), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 516;
- (XXI) (RS)- α -Cyano-3-phenoxybenzyl-(RS)-2-(4-chlorphenyl)-3-methylbutyrat (Fenvalerate), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 539;
- (XXII) S-[Formyl(methyl)carbamoylmethyl]-*O,O*-dimethyl-phosphorodithioat (Formothion), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 625;
- (XXIII) 4-Methylthio-3,5-xylyl-methylcarbammat (Methiocarb), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 813;
- (XXIV) 7-Chlorbicyclo[3.2.0]hepta-2,6-dien-6-yl-dimethylphosphat (Heptenophos), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 670;
- (XXV) 1-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*-nitroimidazolidin-2-ylidenamin (Imidacloprid), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 706;
- (XXVI) 2-Isopropylphenyl-methylcarbammat (Isoprocarb), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 729;

H-32407P1

- 13 -

- (XXVII) *O,S*-Dimethyl-phosphoramidothioat (Methamidophos), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 808;
- (XXVIII) *S*-Methyl-*N*-(methylcarbamoyloxy)thioacetimidat (Methomyl), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 815;
- (XXIX) Methyl-3-(dimethoxyphosphinoyloxy)but-2-enoat (Mevinphos), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 844;
- (XXX) *O,O*-Diethyl-*O*-4-nitrophenyl-phosphorothioat (Parathion), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 926;
- (XXXI) *O,O*-Dimethyl-*O*-4-nitrophenyl-phosphorothioat (Parathion-methyl), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 928;
- (XXXII) *S*-6-Chlor-2,3-dihydro-2-oxo-1,3-benzoxazol-3-ylmethyl-*O,O*-diethyl-phosphorodithioat (Phosalone), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 963;
- (XXXIII) 2-Dimethylamino-5,6-dimethylpyrimidin-4-yl-dimethylcarbamat (Pirimicarb), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 985;
- (XXXIV) 2-Isopropoxyphenyl-methylcarbamat (Propoxur), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1036;
- (XXXV) 1-(3,5-Dichlor-2,4-difluorphenyl)-3-(2,6-difluorbenzoyl)harnstoff (Teflubenzuron), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1158;
- (XXXVI) *S*-tert-Butylthiomethyl-*O,O*-dimethyl-phosphorodithioat (Terbufos), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1165;
- (XXXVII) Ethyl-(3-tert-butyl-1-dimethylcarbamoyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl-thio)-acetat, (Triazamate), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1224;
- (XXXVIII) Abamectin, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 3;
- (XXXIX) 2-sec-Butylphenyl-methylcarbamat (Fenobucarb), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 516;

H-32407P1

- 14 -

- (XL) *N*-*tert*.-Butyl-*N*-(4-ethylbenzoyl)-3,5-dimethylbenzohydrazid (Tebufenozide), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1147;
- (XLI) (±)-5-Amino-1-(2,6-dichlor- α,α,α -trifluor-*p*-tolyl)-4-trifluormethyl-sulfinylpyrazol-3-carbonitril (Fipronil), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 545;
- (XLII) (*RS*)- α -Cyano-4-fluor-3-phenoxybenzyl(1*RS*,3*RS*;1*RS*,3*RS*)-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat (b β a-Cyfluthrin), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 295;
- (XLIII) (4-Ethoxyphenyl)-[3-(4-fluor-3-phenoxyphenyl)propyl](dimethyl)silan (Silafluofen), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1105;
- (XLIV) *tert*.-Butyl (*E*)- α -(1,3-dimethyl-5-phenoxy-pyrazol-4-yl-methylenamino-oxy)-*p*-toluat (Fenpyroximate), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 530;
- (XLV) 2-*tert*.-Butyl-5-(4-*tert*.-butylbenzylthio)-4-chlorpyridazin-3(2*H*)-on (Pyridaben), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1161;
- (XLVI) 4-[[4-(1,1-dimethylphenyl)phenyl]ethoxy]-quinazolin (Fenazaquin), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 507;
- (XLVII) 4-Phenoxyphenyl-(*RS*)-2-(pyridyloxy)propyl-ether (Pyriproxyfen), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1073;
- (XLVIII) 5-Chloro-*N*-[2-[4-(2-ethoxyethyl)-2,3-dimethylphenoxy]ethyl]-6-ethylpyrimidin-4-amin (Pyrimidifen), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1070;
- (XLIX) (*E*)-*N*-(6-Chlor-3-pyridylmethyl)-*N*-ethyl-*N*-methyl-2-nitrovinylidendiamin (Nitenpyram), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 880;
- (L) (*E*)-*N*¹-[(6-Chlor-3-pyridyl)methyl]-*N*²-cyano-*N*¹-methylacetamidin (NI-25, Acetamiprid), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 9;
- (LI) Avermectin B₁, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 3;

H-32407P1

- 15 -

- (LII) ein insektenaktives Extrakt aus einer Pflanze, besonders (2R,6aS,12aS)-1,2,6,6a,12,12a-hexhydro-2-isopropenyl-8,9-dimethoxy-chromeno[3,4-b]furo[2,3-h]chromen-6-on (Rotenone), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1097; und ein Extrakt aus *Azadirachta indica*, insbesondere Azadirachtin, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 59; und
- (LIII) ein Präparat, welches insektenaktive Nematoden enthält, bevorzugt *Heterorhabditis bacteriophora* und *Heterorhabditis megidis*, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 671; *Steinernema feltiae*, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1115, und *Steinernema scapterisci*, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1116;
- (LIV) ein Präparat, erhältlich aus *Bacillus subtilis*, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 72; oder aus einem *Bacillus thuringiensis* Stamm mit Ausnahme von Verbindungen isoliert aus GC91 oder aus NCTC11821; The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 73;
- (LV) ein Präparat, welches insektenaktive Pilze enthält, bevorzugt *Verticillium lecanii*, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1266; *Beauveria brogniartii*, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 85; und *Beauveria bassiana*, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 83;
- (LVI) ein Präparat, welche insektenaktive Viren enthält, bevorzugt *Neodiprion Sertifer* NPV, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1342; *Mamestra brassicae* NPV, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 759; und *Cydia pomonella granulosus* Virus, aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 291;
- (CLXXXI) 7-Chlor-2,3,4a,5-tetrahydro-2-[methoxycarbonyl(4-trifluormethoxyphenyl)-carbamoyl]indol[1,2e]oxazolin-4a-carboxylat (DPX-MP062, Indoxycarb), aus The Pesticide Manual, 11thEd. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 453;

H-32407P1

- 16 -

(CLXXXII) *N*-tert.-butyl-*N'*-(3,5-dimethylbenzoyl)-3-methoxy-2-methylbenzohydrazid (RH-2485, Methoxyfenozide), aus The Pesticide Manual, 11th Ed. (1997), The British Crop Protection Council, London, Seite 1094; und

(CLXXXIII) (*N'*[4-Methoxy-biphenyl-3-yl]-hydrazincarbonsäure-isopropylester (D 2341), aus Brighton Crop Protection Conference, 1996, 487- 493;

(R2) Book of Abstracts, 212th ACS National Meeting Orlando, FL, August 25-29 (1996), AGRO-020. Publisher: American Chemical Society, Washington, D.C. CONEN: 63BFAF.

Desgleichen wurde im Falle der vorliegenden Erfindung die Katze modellhaft als Versuchstier ausgewählt, da sie hinsichtlich ihres Fressverhaltens besonders wählerisch und heikel ist. Stichproben zeigen jedoch, dass die erfindungsgemässen Tierarzneimittelformen, die von Katzen freiwillig oral aufgenommen wurden auch volle Akzeptanz bei Hunden, Schweinen, Hühnern und anderen Haus- und Nutztieren finden.

Es wurden bislang zahllose Versuche unternommen, um feste Futtermaterialien zu finden, die für die überwiegende Anzahl von Katzen so attraktiv sind, das sie freiwillig gefressen werden und, die geeignet sind medizinische Wirkstoffe aufzunehmen.

Bei Hefetablette, z.B. aus Bierhefe, ist man auf ein solches, attraktives Material gestossen. Hefe hat mit ihrem hohen Anteil an B-Vitaminen an sich schon einen positiven Einfluss auf die Gesunderhaltung von Haut und Fell der Tiere und sie wird praktisch von allen Katzen gerne gefressen.

Hefetabletten für die Anwendung bei Mensch und Tier bestehen aus getrockneten, gepressten und aufgeschlossenen Hefezellen. Oft handelt es sich dabei um sogenannte Bierhefe, die bei Bierbrauen in grossen Mengen anfällt. Werden diese Hefezellen vor der Verpressung zu Tabletten mit Benazepril oder einem anderen unangenehm schmeckenden Wirkstoff vermischt, so beobachtet man, dass die Versuchskatze zunächst sich gierig über die Tablette hermacht, sie kurz zerbeisst, ausspuckt und sich geradezu angewidert abwendet.

Wiederholt man den Versuch, so nähert die Katze den Hefetabletten bereits mit Misstrauen und spuckt die Hefe noch rascher aus. Weitere Wiederholungen führen zu einer negativen

H-32407P1

- 17 -

Konditionierung, so dass die Katze anfängt Hefe generell zu meiden, obwohl sie Hefe ursprünglich sehr attraktiv gefunden hat.

Es nützt natürlich auch nichts, wenn man die Hefetablette mit einer geschmacksneutralen Schicht ummantelt, weil die Hefe dann ihre natürliche Attraktivität und Akzeptanz verliert und von der Katze von vornherein verschmäht wird. Sie ist dann nicht einmal mehr bereit das Placebo zu probieren.

Durch einfaches Beimischen des Wirkstoffs lässt sich das Problem offensichtlich auch nicht lösen.

Nun wurde überraschend gefunden, dass durch Kombination einer Reihe von im wesentlichen vier relativ einfachen Massnahmen das Geschmacks- bzw. Akzeptanzproblem der oralen Verabreichung von Medikamenten bei Tieren tatsächlich gelöst werden kann. Es handelt sich dabei um folgende Massnahmen:

Man geht von einem geschmacksneutralen, physiologisch verträglichen, festen, feinkörnigem Trägermaterial aus, das nachfolgend vereinfachend als Partikel bezeichnet wird.

Besagte Partikel werden mit dem Wirkstoff beschichtet, so dass der Wirkstoff die Partikel umhüllt.

Diese Wirkstoffhülle wird mit einer maskierenden Schutzschicht aus einer physiologisch verträglichen Polymermatrix ummantelt, die den direkten Kontakt des Wirkstoffs mit den Geschmackszellen verhindert.

Diese derart präparierten Partikel werden mit einem für Tiere attraktivem Substrat innig vermischt und Tabletten oder Pellets geeigneter Grösse verpresst.

Das Verfahren zur Herstellung eines solchen palatablen und somit attraktiven Tierarzneimittels, kennzeichnet sich vor allem dadurch, dass man:

- (a) geschmacksneutrale, physiologisch verträgliche, feste, feinkörnige Partikel mit einem mittleren Durchmesser von 0,09 bis 0,8 mm, vorzugsweise 0,15 bis 0,4 mm mit dem Wirkstoff umhüllt;
- (b) diese Wirkstoffhülle mit einer maskierenden Schutzschicht aus einer physiologisch verträglichen Polymermatrix ummantelt;

H-32407P1

- 18 -

- (c) diese mit doppelt beschichteten, nämlich zuerst mit Wirkstoff und anschliessend mit der Polymermatrix ummantelten und dadurch maskierten Partikel in ein für Tiere attraktives physiologisch verträgliches Substrat einbringt ; und
- (d) das Substrat-Partikel-Gemisch zu Tabletten oder Pellets verpresst.

Als physiologisch verträgliches Trägermaterial für die Herstellung der Partikel eignen sich zahlreiche aus der pharmazeutischen Arzneimittelherstellung bekannte, feste Formulierungshilfsstoffe, wie z.B. Cellulose, Stärke, Saccharose, Laktose oder verschiedene weitere Zuckerarten.

Für die Umhüllung der Partikel wird der im allgemeinen feste Wirkstoff zweckmässigerweise in einem geeigneten, physiologisch unbedenklichen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z.B. einem niedersiedenden Alkohol, oder Alkohol-Wasser-Gemisch, beispielsweise Ethanol: Wasser (1:1) gelöst und im Sprühverfahren auf die Partikel aufgebracht. Es eignen sich sehr viele Lösungsmittel. Man wählt vorzugsweise die leichter flüchtigen Lösungsmittel. Das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wird nach dem Aufsprühvorgang, am besten, unter schonenden Bedingungen, z.B. im Vakuum, entfernt.

Diese mit Wirkstoff beschichteten Partikel eignen sich in dieser Form noch nicht zur oralen Verabreichung und werden nunmehr mit einer Schutzschicht aus einer physiologisch verträglichen Polymermatrix überzogen und damit maskiert.

Unter 'maskieren' versteht man im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung die Abschirmung des Wirkstoffs gegen die Einwirkung des Speichels und dessen Bestandteile bei oraler Verabreichung und den damit erzielten Schutz des Wirkstoffs gegen den Kontakt mit den Geschmacks- und Geruchszellen im Maul-, Rachen- und Nasenraumes des Tieres. Ein maskierter Wirkstoff verhält sich indifferent, d.h. geschmacks- und geruchsneutral. Zum Maskieren geeignete Polymere sind aus der Arzneimittelherstellung hinlänglich bekannt. Geeignete Klassen von Polymeren sind z.B. solche ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Schellack, einem Polymer auf Cellulose-, Acrylsäure- oder Methacrylsäure-, Maleinsäureanhydrid-, Polyvinylpyrrolidon- und Polyvinylalkohol-Basis. Es handelt sich dabei um Schellack der oft zur Beschichtungen von Dragees verwendet wird. Es kommen aber auch andere Polymere in Frage, wie z.B. Polymere auf Cellulose-Basis die man beispielsweise aus Celluloseacetatphthalat oder Celluloseacetate-N,N-di-n-

H-32407P1

- 19 -

butylhydroxypropylether herstellt. Als Ausgangsmaterialien für Polymere auf Acrylsäure- oder Methacrylsäure-Basis kann man z.B. Methacrylat / Methacrylsäure Copolymer, 2-Methyl-5-vinyl-pyridin / Methacrylat / Methacrylsäure Copolymer, Methyl-methacrylat / Methacrylsäure Copolymer, Methyl-methacrylat / Maleinsäureanhydrid Copolymer oder Methyl-methacrylat / Maleinsäureanhydrid Copolymer einsetzen.

Als Ausgangsmaterialien für Polymere auf Maleinsäureanhydrid-Basis eignen sich z.B. Vinylmerthylether / Maleinsäureanhydrid Copolymer oder Styrol / Maleinsäureanhydrid Copolymer. Polymere auf Acrylsäure- oder Methacrylsäure-Basis sind im Rahmen vorliegender Erfindung als Hülle für die Mikrosphären besonders bevorzugt. Für ihre Herstellung verwendet man am besten käufliche Produkte. Es handelt sich dabei um Polymerisationsprodukte von Acrylsäure und Acrylsäureestern mit einem niedrigen Gehalt an quaternären Ammoniumgruppen. Besonders gut geeignet sind wegen ihrer einfachen Handhabbarkeit Handelsprodukte, wie Eudragit® E, L oder S der Firma Röhm, Darmstadt, Deutschland. Eudragit® E ist ein kationisches Polymer von Dimethylaminoethylmetacrylat und einem neutralen Methacrylsäureester. Bei Eudragit® L und S handelt es sich um anionische Copolymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Als Ausgangsmaterialien für Polymere auf Polyvinylpyrrolidon-Basis eignet sich z.B. Polyvinylpyrrolidon. Als Ausgangsmaterialien für Polymere auf Polyvinylalkohol-Basis eignet sich z.B. Polyvinylalkohol selber. Eudragit® E 100 ist ein pH-abhängiges kationisches Polymer, das sich im Magensaft bei einem sauren pH-Wert von bis zu pH 5.0 löst; oberhalb von pH 5.0 ist es quellfähig und zum Beschichten und Maskieren gut geeignet. In Pulverform ist es als Eudragit® EPO im Handel. Eudragit® EPO hat den Vorteil, dass man damit im wässrigen Medium und ohne organische Lösungsmittel arbeiten kann.

Die Maskierung erfolgt dadurch, dass man den Schellack oder das Polymer in einem organischen Lösungsmittel und gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser löst und diese Lösung im Sprühverfahren auf die bereits mit Wirkstoff ummantelten Partikel sprüht und das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch anschließend unter schonenden Bedingungen, z.B. im Vakuum, entfernt.

H-32407P1

- 20 -

Als organische Lösungsmittel für die Auflösung des Polymers eignen sich beispielsweise Lösungsmittel, die relativ leicht flüchtig sind. Die nachfolgende Tabelle zeigt beispielhaft einige solcher Lösungsmittel.

Lösungsmittel	Dielektrizitäts- konstante	x	Lösungsmittel	Dielektrizitäts- konstante
Methanol	32.6		Phenol	9.8
Ethanol	24.3		Acetone	20.7
Isopropanol	18.7		Essigsäure	9.7
Butanol	17.1		Essigsäureanhydrid	20.7
Benzylalkohol	13.1		Nitromethan	35.9
Ethylenglykol	37.7		Ethylendiamin	14.2
Propylenglykol	35.0		Essigsäure Cellosolve	16

Man kann die reinen Lösungsmittel oder Gemische solcher Lösungsmittel verwenden, z.B. ein Aceton-Ethanol-Gemisch (1:1). Sehr gute Ergebnisse erzielt man durch Zugabe von wenig Wasser, d.h. etwa 1 bis 5 Volumenanteile Wasser auf 10 bis 50 Volumenanteile organisches Lösungsmittel. Bevorzugt werden Aceton-Wasser-Gemische (ca.1:30).

Des weiteren können wässrige Suspensionen und Lösungen verwendet werden. Im unten beschriebenen Beispiel wird das Beschichten (Coating) mit EUDRAGIT EPO aus einer wässrigen Suspension durchgeführt. Dies hat den Vorteil, dass bei der kommerziellen Produktion eines Produktes unter Verwendung keine Massnahmen zum Explosionsschutz getroffen werden müssen. Zudem ist ein wässriges Verfahren aus Gründen des Umweltschutzes zu empfehlen, da keine organischen Lösungsmittel in die Natur gelangen bzw. aufwendig rückgewonnen werden müssen.

Die maskierten Partikel werden in einem letzten Arbeitsschritt einem Futtermaterial hoher Akzeptanz, wie z.B. der weiter oben genannten Hefe, beigemischt und zu geeigneten Verabreichungseinheiten, wie z.B. Tabletten oder Futtermittelpellets verpresst. Durch Zusatz synthetischer oder natürlicher Aromen kann man die Attraktivität der Hefe und anderer geeigneter Substrate noch erheblich steigern.

Im einzelnen geht man folgendermassen vor: Der Wirkstoff wird vorteilhafterweise im Wirbelschichtverfahren auf die geschmacksneutralen, physiologisch verträglichen, festen und feinkörnigen Partikel aufgetragen und anschliessend maskiert. Hierzu wird eine Schicht

H-32407P1

- 21 -

besagter Partikel in einem Reaktionsgefäss mit siebförmigem Boden gegeben. Durch diese Schicht wird ein Gas, üblicherweise Luft, entgegen der Schwerkraft hindurchgeschickt. Dabei wird die Strömungsgeschwindigkeit so gewählt, dass die Schicht derart aufgewirbelt wird, bis sich die einzelnen Partikel nicht mehr berühren und in der Schwebelage gehalten werden, so dass es zu einer stationären Wirbelschicht kommt. Auf diese Weise ist die gesamte Oberfläche jedes einzelnen Partikels zugänglich. Durch eine Sprühdüse, die sich üblicherweise etwas in der Mitte der stationären Wirbelschicht befindet, wird in Gegenrichtung zu dem Gasstrom eine genau dosierte Lösung, Emulsion oder Suspension des Wirkstoffs gesprüht. Im nachfolgenden Beispiel wurde dies mit dem sogenannten Wurster-Verfahren (bottom spray-Verfahren) durchgeführt, da damit die besten Resultate hinsichtlich Ausbeute und Prozesszeit erzielt wurden. Prinzipiell eignet sich aber jede Art von Wirbelschichtverfahren. Durch die Verwirbelung werden die Partikel mit der Wirkstofflösung, -emulsion oder -suspension gleichmässig benetzt. Anschliessend wird die Wirkstoffzufuhr unterbrochen und die Partikel weiter verwirbelt und durch das durchströmende Gas getrocknet. Zur Beschleunigung des Trocknungsvorgangs kann erwärmtes Gas eingesetzt werden. Der Erwärmungsgrad richtet sich dabei nach der Wärmestabilität des eingesetzten Wirkstoffs. Durch die Trocknung kommt es zur Auskristallisation des Wirkstoffs auf der Partikeloberfläche. In einem weiteren Arbeitsgang wird durch die Sprühdüse eine Lösung der physiologisch verträglichen Polymermatrix gesprüht, wodurch die Partikel eine zweite, nunmehr den Wirkstoff maskierende, Ummantelung erhalten. Die Trocknung der maskierenden Schicht erfolgt auf dieselbe Weise im Gasstrom wie beim Wirkstoff. Als Endprodukt erhält man die gewünschten doppelt-beschichteten, rieselfähigen Partikel, die nicht zur Agglomeration neigen und die erfindungsgemäss mit einem geeigneten Substrat gemischt und in einem letzten Schritt zu Tabletten oder Pellets verpresst werden.

Die Doppelbeschichtung garantiert eine hervorragende Palatabilität, worunter man die Gesamtempfindungen versteht, die mittels der Sinneszellen für Geschmack und Geruch im Mund-Nasen-Raum wahrgenommen werden.

Als erfindungswesentlich und ausschlaggebend für die Akzeptanz des Fertigproduktes hat sich die Grösse der beschichteten Partikel herausgestellt. Sie dürfen nämlich überraschenderweise eine bestimmte Grösse nicht überschreiten. Stellt man nämlich relativ kleine, kompakte Trägerpartikel von 0,09 bis 0,8 mm, vorzugsweise 0,15 bis 0,4 mm

H-32407P1

- 22 -

Durchmesser her, bedeckt sie mit Wirkstoff, ummantelt sie dann mit einer den Geschmack maskierenden Schicht und mischt nunmehr diese ummantelten Partikel der Hefe oder einem anderen geeigneten Futtermaterial bei und verpresst das Gemisch zu Tabletten oder Futterpellets, so beobachtet man, dass diese Hefetabletten oder Futterpellets von Katzen genau so gern gefressen werden wie Tabletten oder Pellets ohne Wirkstoff, d.h. Placebos. Die Katze schmeckt den Wirkstoff offensichtlich nicht mehr heraus. Wie jetzt herausgefunden wurde, müssen die beschichteten Partikel jedoch genau die richtige Grösse aufweisen, so dass nur ganz wenige von ihnen oder praktisch keine beim Zerbeißen der Hefetablette zerstört werden und praktisch kein Wirkstoff freigesetzt wird. Mit zunehmender Grösse der beschichteten Partikel nimmt die Akzeptanz bei der Katze ab. Als ideal habe sich Partikel mit einem Durchmesser von 0,15 bis 0,4 mm erwiesen. Je grösser die Partikel sind, desto eher werden offensichtlich einige von ihnen zerbissen und desto mehr blitterer Wirkstoff tritt aus. Man kann die Partikel an sich nicht zu klein gestalten; die untere Grenze wird eher von der verfügbaren Fertigungstechnologie bestimmt und dem technischen Aufwand den man zu treiben bereit ist.

Unter einem attraktiven, physiologisch verträglichen Substrat versteht man im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung beispielsweise die eingangs erwähnte Hefe, aber auch organisches Material pflanzlichen oder tierischen Ursprungs, das üblicherweise als Trockenfutter für die zu behandelnde Tierart einsetzbar ist und entweder bereits aufgrund seines Ursprungs für das zu behandelnde Tier attraktiv ist oder durch Zusatz von künstlichen oder natürlichen Aromastoffen oder Geschmacksverstärkern attraktiv gemacht wird. Geeignete Aromastoffe oder Geschmacksverstärker sind natürliche oder synthetische Fleisch-, Fisch- und Käsearomen. Hervorragend geeignet ist auch natürliches oder künstliches Vanillearoma. Dem Ernährungsfachmann steht eine ganze Palette solcher Substanzen zu Verfügung. Diese Substanzen sind käuflich und werden in grossem Massstab in der Tierfuttermittelindustrie eingesetzt.

Es hat sich nunmehr gezeigt, dass Wirksubstanzen bei der Herstellung von Futtermittelpellets und Tabletten sich äusserst stabil verhalten, wenn man sie in Form der erfindungsgemäss maskierten Partikel einsetzt; ein messbarer Wirkstoffverlust ist in den meisten Fällen über Monate hinweg nicht zu beobachten.

Zu den bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung gehören:

H-32407P1

- 23 -

- Ein Tierarzneimittel bestehend aus einem für Nutz- und Haustiere attraktivem Substrat in Pellet- oder Tablettenform, in das feinkörnige Trägermittelpartikel aus einem geschmacksneutralen, physiologisch verträglichen, festen Trägermaterial eingebettet sind, dadurch gekennzeichnet, dass besagte feinkörnige Trägermittelpartikel einen mittleren Durchmesser von 0,09 bis 0,8 mm aufweisen und mit einer veterinärmedizinischen Wirksubstanz beschichtet sind und besagte Wirksubstanzschicht mit einer Schutzschicht aus einer physiologisch verträglichen Polymermatrix ummantelt ist.
- Das besagte Tierarzneimittel bei dem die feinkörnige Trägermittelpartikel einen mittleren Durchmesser von 0,15 bis 0,4 mm aufweisen.
- Das besagte Tierarzneimittel bei dem die feinkörnige Trägermittelpartikel aus Cellulose, Stärke, Saccharose, Laktose oder Zucker bestehen.
- Das besagte Tierarzneimittel bei dem die besagte physiologisch verträgliche Polymermatrix ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: Schellack, einem Polymer auf Cellulose-, Acrylsäure- oder Methacrylsäure-, Maleinsäureanhydrid-, Polyvinylpyrrolidon- und Polyvinylalkohol-Basis.
- Das besagte Tierarzneimittel bei dem das für Nutz- und Haustiere attraktivem Substrat ein Tiertrockenfuttermaterial auf pflanzlicher und/oder tierischer Basis ist, welches optional Zusätze wie Proteine, Vitamine, Mineralstoffe oder synthetische oder natürliche Aromen enthält.
- Das besagte Tierarzneimittel nach bei dem das für Nutz- und Haustiere attraktive Substrat aufgeschlossene Hefe ist.
- Das besagte Tierarzneimittel, das natürliche und künstliche Käse-, Fleisch- und Fischaromen oder aus der Lebensmittelindustrie bekannte Geschmacksverstärker oder Vanillearoma enthält.
- Das besagte Tierarzneimittel, das als veterinärmedizinische Wirksubstanz einen Wirkstoff oder Mischungen von Wirkstoffen enthält, die man gegen externe oder interne Parasiten, gegen virale oder bakterielle Erkrankungen, gegen Verhaltensstörungen oder gegen Fehl- oder Unterfunktionen einsetzt.
- Das besagte Tierarzneimittel, das als veterinärmedizinische Wirksubstanz Benazepril enthält.
- Ein Verfahren zur Herstellung eines der genannten Tierarzneimittel, das sich dadurch gekennzeichnet, dass man
 - (1) Partikel mit einem mittleren Durchmesser von 0,09 bis 0,8 mm aus einem geschmacksneutralen, physiologisch verträglichen, festen Trägermaterial mit einem

H-32407P1

- 24 -

veterinärmedizinischen Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch beschichtet, so dass der Wirkstoff die Partikel umhüllt;

(2) diese Wirkstoffhülle mit einer maskierenden Schutzschicht aus einer physiologisch verträglichen Polymermatrix ummantelt, die den direkten Kontakt des Wirkstoffs mit den Geschmacks- und Geruchszellen und dem Speichel des Tieres verhindert;

(3) diese doppelt beschichteten Partikel mit einem für das Tier attraktivem Substrat innig vermischt; und

(4) das Gemisch aus Substrat und doppelt beschichteten Partikeln zu Verabreichungseinheiten geeigneter Grösse verpresst.

- Das besagte Verfahren, das sich dadurch gekennzeichnet, dass die Partikel in Stufe (1) einen mittleren Durchmesser von 0,15 bis 0,4 mm aufweisen.

- Das besagte Verfahren, das sich dadurch gekennzeichnet, dass die Partikel in Stufe (1) aus Cellulose, Stärke, Saccharose, Laktose oder Zucker bestehen.

Das besagte Verfahren, das sich dadurch gekennzeichnet, dass die Polymermatrix in Stufe (2) ausgewählt aus ist der Gruppe bestehend aus: Schellack, einem Polymer auf Cellulose-, Acrylsäure- oder Methacrylsäure-, Maleinsäureanhydrid-, Polyvinylpyrrolidon- und Polyvinylalkohol-Basis.

- Das besagte Verfahren, das sich dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem für das Tier attraktivem Substrat in Stufe (3) um Tiertrockenfuttermaterial auf pflanzlicher und/oder tierischer Basis handelt, welches optional Zusätze wie Proteine, Vitamine, Mineralstoffe oder synthetische oder natürliche Aromen enthält.

- Das besagte Verfahren, das sich dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem für das Tier attraktivem Substrat in Stufe (3) um aufgeschlossene Hefe handelt.

- Das besagte Verfahren, das sich dadurch gekennzeichnet, dass das Tier attraktivem Substrat in Stufe (3) natürliche und künstliche Käse-, Fleisch- und Fischaromen oder aus der Lebensmittelindustrie bekannte Geschmacksverstärker oder Vanillearoma enthält.

- Das besagte Verfahren, das sich dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem veterinärmedizinischen Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch in Stufe (1) um einen Wirkstoff oder Mischungen von Wirkstoffen handelt, die man gegen externe oder interne Parasiten, gegen virale oder bakterielle Erkrankungen, gegen Verhaltensstörungen oder gegen Fehl- oder Unterfunktionen einsetzt.

- Das besagte Verfahren, das sich dadurch gekennzeichnet, dass man zur Beschichtung der Partikel in Stufe (1) den festen Wirkstoff oder das Wirkstoffgemisch in einem

H-32407P1

- 25 -

geeigneten, physiologisch unbedenklichen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch löst, im Sprühverfahren auf die Partikel aufbringt und das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch nach dem Aufsprühvorgang schonend entfernt.

- Das besagte Verfahren, das sich dadurch gekennzeichnet, dass man zum Auftragen der Polymermatrix in Stufe (2) den Schellack oder das Polymer in einem organischen Lösungsmittel und gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser löst oder dispergiert und diese Lösung oder Dispersion im Sprühverfahren auf die bereits mit dem Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch ummantelten Partikel sprüht und das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch anschliessend unter schonenden Bedingungen entfernt.

- Die Verwendung der nach Stufe (2) hergestellten, doppelt beschichteten Partikel zur Herstellung eines veterinärmedizinischen Präparates.

Herstellungsbeispiele:

1. Herstellung einer Lösung von Benazepril

Zusammensetzung	Gewicht
Benazepril HCl (Aktivsubstanz)	2.856 kg
Hilfsstoffe	
Ethanol 96%	8.16 kg
Wasser	12.24 kg
Polyvinylpolypyrrolidon	1.071 kg

Ethanol und Wasser werden in einem Fass zu einer homogenen Lösung gemischt. Benazeprilhydrochlorid wird der Lösungsmittelmischung zugegeben und für 5 Minuten gerührt bis man eine klare Lösung erhält. Anschliessend wird Polyvinylpolypyrrolidon zugegeben und für weitere 10 min. gerührt bis eine klare Lösung vorliegt.

2. Beschichtung von Partikeln mit Benazepril

Hilfsstoffe	Gewicht
Celphere CP 203®*	31.15 kg

*Bei Celphere® handelt es sich um ein Handelsprodukt der Firma ASAHI, Japan. Es besteht aus runden mikrokristallinen Cellulosepartikeln bzw. -pellets.

H-32407P1

- 26 -

Typische Celphere-Pellets haben folgende Eigenschaften:

Eigenschaft / Produktebezeichnung	CP-102	CP-203	CP-305	CP-507
Partikelgrösse (μm)	106- 212	150- 300	300- 500	500- 710
Sphärische Abweichung*	1.2	1.1	1.1	1.2
Dichte (g/cm^3)	0.87	0.87	0.97	0.97
Verlust durch Trocknung (%)	4	4	4	4
Zerfall an der Luft (%)	0	0	0	0
in Wasser (%)	0	0	0	2
in Ethanol (%)	0	0	0	0
Wasserabsorption (%)	100	100	100	70
Farbe und Geruch	weiss bis gelblich geruchlos			
Löslichkeit	unlöslich in Wasser, Ethanol, & anderen organischen Lösungsmitteln			

* Sphärische Abweichung = Verhältnis der längeren zur kürzeren Achse

Celphere-Pellets werden in einem Wirbelschichtgerät vorgelegt und auf eine Produkttemperatur von 35°C erwärmt. Die notwendige Menge an Wirkstofflösung, hier: Benazepril-Lösung, s. Punkt 1 (23.9 kg) wird auf die Pellets gesprüht. Nach dem Aufsprühen werden die Pellets bei einer Einlasstemperatur von 55°C bis zu einer Restfeuchte von <4% getrocknet. Anschliessend werden die Pellets durch einen 0.5 mm Sieb gesiebt. Die Ausbeute an Benazepril-Pellets beträgt > 95%. Ausgezeichnete Pellets bekommt man durch Beschichtung von CP-102, CP-203 und CP-305 oder Substratpartikeln, die denselben mittleren Durchmesser aufweisen.

H-32407P1

- 27 -

3. Maskierung der Partikel

Hilfsstoffe	Gewicht
Natriumlaurylsulfat	0.75 kg
Dibutylsebacat	1.61 kg
Eudragit EPO®*	10.71 kg
Sylold 244 FP®	4.28 kg
Wasser	89.75 kg
Aerosil 200®	0.26 kg

Bei Eudragit® handelt es sich um ein Handelsprodukt der Firma Röhm, Deutschland. Es besteht aus Butylmethacrylat- (2-Dimethylaminoethyl)methacrylat-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2:1). Bei Sylold 244 FP® handelt es sich um ausgefälltes Silikondioxid, das bei der Firma Grace GmbH, in Worms, Deutschland erhältlich ist. Aerosil 200® ist kolloidales Silikondioxid von der Firma Degussa in Frankfurt/Main, Deutschland.

Natriumlaurylsulfat und Dibutylsebacat werden in 89.75 kg Wasser gelöst. Anschliessend wird das Eudragit EPO® der Lösung zugegeben und vorsichtig für mindestens 3 Stunden gerührt bis eine homogene Suspension entsteht. Sylold 244 FP® wird zugegeben und die Mischung wird gerührt bis eine homogene Suspension vorliegt. Um grössere Partikel aus der Suspension zu entfernen wird die Lösung vor dem Coating der Wirkstoffpellets, durch einen 1.0 mm Sieb gesiebt. Während des gesamten Coatingprozesses wird die Sprühsuspension vorsichtig gerührt, damit sich keine Partikel im Gefäss absetzen. Nun werden 35 kg Wirkstoffpellets, in das Wirbelschichtgerät gefüllt und auf eine Produkttemperatur von 28 °C erwärmt. Die Coating-Suspension wird auf die Wirkstoffpellets gesprüht. Nach dem Aufsprühen werden die Pellets bei einer Einlasstemperatur von 55°C bis zu einer Restfeuchte von <4% getrocknet. Anschliessend werden die Pellets durch einen 0.5 mm Sieb gesiebt. Die Ausbeute an Benazepril-Pellets beträgt > 90%. Um ein Haften der geschmacksmaskierten Pellets während der Lagerung zu vermeiden werden 0.26 kg Aerosil 200® den Pellets durch einen 1.4 mm Sieb zugesiebt. Die Trockenmischung wird für 10 Minuten in einem Fassmischer gemischt.

H-32407P1

- 28 -

4. Herstellung von Hefetabletten mit 22.5 kg geschmacksmaskiertem Benazeprilpellets

Hilfsstoffe	Gewicht
Avicel PH 102®	9.0 kg
Hefepulver (aufgeschlossene Bierhefe)	49.5 kg
Polyvinylpyrrolidon	4.5 kg
Aerosil 200®	0.45 kg
Vanillin	0.45 kg
Hydriertes Ricinusöl	3.6 kg

Bei Avicel PH 102® handelt es sich um mikrokristalline Cellulose der Firma FMC Corporation in Philadelphia, USA.

Die zuvor hergestellten Benazeprilpellets (5% Wirkstoff) sowie Avicel PH 102®, Hefepulver, Polyvinylpyrrolidon, Aerosil® und Vanillin werden durch einen 0.75 mm Sieb in ein Fass gesiebt und bei einer Geschwindigkeit von 15 Upm für 30 Minuten gemischt. Anschliessend wird das hydrierte Ricinusöl der Mischung zugegeben, die Gesamtmischung durch einen 0.75 mm Sieb gesiebt und für 15 Minuten gemischt. Diese Pulvermischung wird nun zu Tabletten verpresst.

5. Fütterungsversuch an Katzen (Akzeptanztest)

An 10 erwachsenen Katzen wird die Akzeptanz verschiedener auf Hefe basierender Tabletten getestet. Hierbei wird wie folgt vorgegangen: 1. Die Tabletten werden aus der Hand angeboten. Falls die Katze nicht innerhalb von 1 Minute die Tablette zu sich nimmt, wird 2. die Tablette in den leeren Fressnapf gelegt. Der Katze wird wiederum 1 Minute Zeit gelassen, die Tablette zu fressen. Falls dies wiederum nicht geschieht, wird diese der Katze in das Maul gesteckt und erneut 1 Minute abgewartet. Falls keiner dieser Verabreichungsversuche zur Aufnahme der Tablette führt, wird dies als Nichtakzeptanz gewertet. Falls eine der drei o.g. Angebote zum freiwilligen Fressen der Tablette durch die Katze führt, wird dies als Akzeptanz der Tablette gewertet. Diese Tests werden über drei Tage wiederholt.

Mit einem Hefeanteil von 50% in der Tablette wird die maximale Palatabilität bei Katzen erreicht. Für reine Hefetabletten (Placebo) liegt diese bei 68% Akzeptanz und für Hefetabletten mit kombiniert Flscharoma bei 60%. Durch eine Erhöhung des Hefeanteils und die Zugabe von Vanille-Aroma kann die Palatabilität bis auf 90% gesteigert werden. Die Kombination von Hefe mit Vanille zeigte die grösste Palatabilität.

H-32407P1

- 29 -

Patentansprüche

1. Tierarzneimittel bestehend aus einem für Nutz- und Haustiere attraktiven Substrat in Pellet- oder Tablettenform, in das feinkörnige Trägermittelpartikel aus einem geschmacksneutralen, physiologisch verträglichen, festen Trägermaterial eingebettet sind, dadurch gekennzeichnet, dass besagte feinkörnige Trägermittelpartikel einen mittleren Durchmesser von 0,09 bis 0,8 mm aufweisen und mit einer veterinärmedizinischen Wirksubstanz beschichtet sind und besagte Wirksubstanzschicht mit einer Schutzschicht aus einer physiologisch verträglichen Polymermatrix ummantelt ist.
2. Tierarzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass besagte feinkörnige Trägermittelpartikel einen mittleren Durchmesser von 0,15 bis 0,4 mm aufweisen.
3. Tierarzneimittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass besagte feinkörnige Trägermittelpartikel aus Cellulose, Stärke, Saccharose, Laktose oder Zucker bestehen.
4. Tierarzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass besagte physiologisch verträgliche Polymermatrix ausgewählt aus ist der Gruppe bestehend aus: Schellack, einem Polymer auf Cellulose-, Acrylsäure- oder Methacrylsäure-, Maleinsäureanhydrid-, Polyvinylpyrrolidon- und Polyvinylalkohol-Basis.
5. Tierarzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem für Nutz- und Haustiere attraktivem Substrat um Tiertrockenfuttermaterial auf pflanzlicher und/oder tierischer Basis handelt, welches optional Zusätze wie Proteine, Vitamine, Mineralstoffe oder synthetische oder natürliche Aromen enthält.
6. Tierarzneimittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem für Nutz- und Haustiere attraktivem Substrat um aufgeschlossene Hefe handelt.
7. Tierarzneimittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Aromen um natürliche und künstliche Käse-, Fleisch- und Fischaromen oder aus der Lebensmittelindustrie bekannte Geschmacksverstärker oder Vanillearoma handelt.

H-32407P1

- 30 -

8. Tierarzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der veterinärmedizinischen Wirksubstanz um einen Wirkstoff oder Mischungen von Wirkstoffen handelt, die man gegen externe oder interne Parasiten, gegen virale oder bakterielle Erkrankungen, gegen Verhaltensstörungen oder gegen Fehl- oder Unterfunktionen einsetzt.

9. Tierarzneimittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der veterinärmedizinischen Wirksubstanz um Benazepril handelt.

10. Verfahren zur Herstellung eines Tierarzneimittels nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man

- (1) Partikel mit einem mittleren Durchmesser von 0,09 bis 0,8 mm aus einem geschmacksneutralen, physiologisch verträglichen, festen Trägermaterial mit einem veterinärmedizinischen Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch beschichtet, so dass der Wirkstoff die Partikel umhüllt;
- (2) diese Wirkstoffhülle mit einer maskierenden Schutzschicht aus einer physiologisch verträglichen Polymermatrix ummantelt, die den direkten Kontakt des Wirkstoffs mit den Geschmacks- und Geruchszellen und dem Speichel des Tieres verhindert;
- (3) diese doppelt beschichteten Partikel mit einem für das Tier attraktiven Substrat innig vermischt; und
- (4) das Gemisch aus Substrat und doppelt beschichteten Partikeln zu Verabreichungseinheiten geeigneter Grösse verpresst.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Partikel in Stufe (1) einen mittleren Durchmesser von 0,15 bis 0,4 mm aufweisen.

12. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Partikel in Stufe (1) aus Cellulose, Stärke, Saccharose, Laktose oder Zucker bestehen.

13. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymermatrix in Stufe (2) ausgewählt aus ist der Gruppe bestehend aus: Schellack, einem Polymer auf Cellulose-, Acrylsäure- oder Methacrylsäure-, Maleinsäureanhydrid-, Polyvinylpyrrolidon- und Polyvinylalkohol-Basis.

H-32407P1

- 31 -

14. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei für das Tier attraktivem Substrat in Stufe (3) um Tiertrockenfuttermaterial auf pflanzlicher und/oder tierischer Basis handelt, welches optional Zusätze wie Proteine, Vitamine, Mineralstoffe oder synthetische oder natürliche Aromen enthält.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei für das Tier attraktiven Substrat in Stufe (3) um aufgeschlossene Hefe handelt.

16. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das Tier attraktivem Substrat in Stufe (3) natürliche und künstliche Käse-, Fleisch- und Fischaromen oder aus der Lebensmittelindustrie bekannte Geschmacksverstärker oder Vanillearoma enthält.

17. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem veterinärmedizinischen Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch in Stufe (1) um einen Wirkstoff oder Mischungen von Wirkstoffen handelt, die man gegen externe oder interne Parasiten, gegen virale oder bakterielle Erkrankungen, gegen Verhaltensstörungen oder gegen Fehl- oder Unterfunktionen einsetzt.

18. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man zur Beschichtung der Partikel in Stufe (1) den festen Wirkstoff oder das Wirkstoffgemisch in einem geeigneten, physiologisch unbedenklichen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch löst, im Sprühverfahren auf die Partikel aufbringt und das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch nach dem Aufsprühvorgang schonend entfernt.

20. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass man zum Auftragen der Polymermatrix in Stufe (2) den Schellack oder das Polymer in einem organischen Lösungsmittel und gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser löst oder dispergiert und diese Lösung oder Dispersion im Sprühverfahren auf die bereits mit dem Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch ummantelten Partikel sprüht und das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch anschliessend unter schonenden Bedingungen entfernt.

21. Verwendung der nach Anspruch 10, Stufe (2) hergestellten, doppelt beschichteten Partikel zur Herstellung eines veterinärmedizinischen Präparates.

H-32407P1

- 32 -

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Bereitstellung und Herstellung eines Tierarzneimittels bestehend aus einem für Nutz- und Haustiere attraktivem Substrat in Pellet- oder Tablettenform, in das feinkörnige Trägermittelpartikel aus einem geschmacksneutralen, physiologisch verträglichen, festen Trägermaterial eingebettet sind, dadurch gekennzeichnet, dass besagte feinkörnige Trägermittelpartikel einen mittleren Durchmesser von 0,09 bis 0,8 mm aufweisen und mit einer veterinärmedizinischen Wirksubstanz beschichtet sind und besagte Wirksubstanzschicht mit einer Schutzschicht aus einer physiologisch verträglichen Polymermatrix ummantelt ist und die Herstellung dieses Tierarzneimittels. Sie betrifft ferner die Verwendung der besagten doppelt beschichteten, feinkörnige Trägermittelpartikel zur Herstellung eines veterinärmedizinischen Präparates.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.